

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ABSORPTION DU FER

et en particulier du Citrate de Fer par les Globules Blancs

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
et soutenue publiquement le 20 Décembre 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Alfred PICOUT-LAFOREST

Né le 3 Décembre 1893, à Saint-Denis des Murs (Haute-Vienne)



LYON

Imprimerie du SUD-EST
JEAN DEPRELLE, Éditeur
3, Avenue de la Bibliothèque, 3

1920

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ABSORPTION DU FER

et en particulier du Citrate de Fer par les Globules Blancs

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 Décembre 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Alfred PICOUT-LAFOREST

Né le 3 Décembre 1893, à Saint-Denis des Murs (Haute-Vienne)



LYON

Imprimerie du SUD-EST

JEAN DEPRELLE, ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

1920

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ.....

J. LEPINE.....

DOYEN

ASSESEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT, POLLOSSON (M).

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD
Clinique ophtalmologique	FIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique.....	FABRE
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LEPINE (J.)
Clinique des des maladies des voies urinaires.....	WEILL
Clinique chirurgicale des maladies des enfants.....	POLLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	LANNOIS
Chimie biologique	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	NOVE-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Anatomie générale et Histologie.....	MOREAU
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	LATARGET
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	POLICART
Anatomie pathologique	DOYON
Médecine opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée.....	MOURIQUAND
Médecine légale	PAVIOT
Hygiène	VILLARD
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacologie	ETIENNE MARTIN
	COURMONT (P)
	PIC
	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Pathologie externe	VALLAS
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	BARRAL
Accouchements	COMMANDEUR
Embryologie	HOVELACQUE
Anatomie topographique	PATEL
Botanique	BRETIN
Urologie	GAYET
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	CADE	COTTE	CORDIER
COMMANDEUR	GUILLEMARD	DUROUX	ROUBIER
NOGIER	GARIN	HOVELACQUE	FAVRE
BRETIN	SAVY	TRILLAT	MURARD
LERICHE	FROMENT	SARVONAT	BONNET
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	FLORENCE	GRAVIER, chargé des fonctions
TAVERNIER	PIERY	ROCHAIN	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PIC, Président ; COURMONT, Assesseurs
MM. PIERY et ROUBIER, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE EUGÈNE
SOLDAT AU 107^e R. I., MORT POUR LA FRANCE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MA SOEUR

AUX MIENS ET A MES AMIS

A LA MÉMOIRE DE
MONSIEUR LE MÉDECIN INSPECTEUR SIMONIN

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES
TOMBÉS AU CHAMP D'HONNEUR

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR PIC
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommages respectueux.

A MES JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR BONNAMOUR
MÉDECIN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Nous lui devons le sujet, de ce travail,
il nous a guidé dans nos recherches
avec une très grande bienveillance.
Nous lui adressons avec nos homma-
ges respectueux l'expression de tou-
te notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR IMBERT

Nous le remercions des conseils
qu'il nous a donnés et de l'aimable
accueil qu'il nous a toujours réservé
au laboratoire de thérapeutique.

A MES MAÎTRES

DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE LIMOGES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

INTRODUCTION

Notre camarade Palafer a étudié dans une thèse récente l'action des sels de fer organiques, sur les capsules sur-rénales ; il a noté que ces organes étaient profondément modifiés dans leur aspect histologique et que ces modifications étaient identiques à celles qu'on observait lorsque la glande était en état d'hyperactivité.

Afin de continuer cette série d'expériences, nous nous sommes proposés, sur les conseils de M. le docteur Bonnamour, de rechercher par quel mécanisme ces sels injectés pouvaient être absorbés et répartis dans l'organisme.

Actuellement l'absorption du fer alimentaire n'est pas douteuse, celle du fer médicamenteux, quel que soit son mode d'administration, est non moins certaine ; mais leur mécanisme prête encore à discussion. Plusieurs auteurs, notamment Kobert et ses élèves de l'école de Dorpat, ont cependant montré, que les globules blancs devaient jouer un certain rôle dans cette absorption.

Dans ce modeste travail nous proposons de vérifier l'absorption du citrate de fer par les leucocytes et de rechercher à quelle catégorie d'éléments appartient cette

propriété. Pour cela nous avons repris les expériences très intéressantes de Lortat-Jacob sur l'iode.

Nous rappellerons tout d'abord certaines données relatives à l'étude du rôle joué par les leucocytes dans l'absorption des divers médicaments et du fer en particulier.

Après avoir décrit en détail notre technique expérimentale, nous rapporterons nos expériences et nous terminerons par quelques considérations générales, sur l'absorption du fer et son action en thérapeutique.

CHAPITRE PREMIER.

PREMIÈRE PARTIE

Rôle des leucocytes dans l'absorption et la répartition des médicaments dans l'organisme

Le rôle important que jouent les leucocytes dans l'absorption a été mis en lumière pour la première fois en 1892 par Cassaët, qui voit dans la faculté d'absorption dont jouissent les leucocytes, la manifestation d'une propriété inhérente à leur protoplasma.

La plus grande partie de cette absorption, dit-il, qui se produit aussi bien sur le péritoine que dans les différents organes (foie, rate, intestin) et dans la paroi abdominale, revient aux globules blancs ou cellules migratrices. Celles-ci se chargent d'une quantité très variable de corps étrangers, quelquefois minime, souvent énorme et si considérable que le corps cellulaire disparaît en entier derrière le corps étranger. Les corps solides sont transportés ultérieurement dans tout l'organisme* à condition qu'ils soient antérieurement absorbés par les globules blancs. »

En vertu de cette aptitude Cassaët leur fait jouer un grand rôle dans l'absorption des corps solides dans le tube digestif et Zawarykin, Schaefer et J. Renaut (de Lyon), leur reconnaissent le pouvoir d'absorber les graisses.

Certains auteurs ont même poussé plus loin cette conception du leucocyte comme agent d'absorption.

C'est ainsi que Altmann attribue aux granulations cellulaires les caractères de petits éléments représentant les unités vivantes les plus menues, dont la réunion constituerait la cellule. À ces unités, auxquelles il avait donné le nom des bioblastes, Altmann avait reconnu un rôle prépondérant dans les processus cellulaires de nutrition, dans les phénomènes de synthèse et de destruction organique. Pour cet auteur, certaines granulations seraient aptes à porter l'oxygène.

D'autre part un certain nombre d'expériences ont montré qu'ils servaient à l'assimilation des médicaments solubles et insolubles et à leur répartition dans l'organisme.

Lombard a démontré l'absorption de l'atropine et de la strychnine. De son côté Maurel a pu voir que la strychnine tue les leucocytes à des doses assez faibles. Si elle les tue, c'est qu'ils l'absorbent et c'est une confirmation des observations de Lombard, Calmette est arrivé au même résultat dans ses expériences sur l'atropine.

Besredka (1) par des travaux faits en 1899, démontra, par l'analyse chimique, après centrifugation, la localisation de l'acide arsénieux dans la couche des leucocytes à l'exclusion des autres éléments du sang. D'ailleurs il y retrouve inclus le trisulfure d'arsenic, à la suite de la phagocytose ; on voit nettement se détacher dans leur intérieur les corpuscules de trisulfure avec leur belle couleur rouge.

(1) Besredka. — Etude sur l'immunité vis-à-vis des composés arsénicaux. Du rôle des leucocytes dans l'intoxication par un composé arsénical soluble. (*Annales de l'Institut Pasteur* 1899).

Stassano (2) établit également, tant par la réaction de l'iodure de potassium que par l'analyse chimique, le rôle prédominant des leucocytes dans l'absorption et l'élimination des sels solubles de mercure.

Les sels solubles d'argent sont également absorbés par les leucocytes (Samoïloff).

Carles (3) dans ses expériences avec l'argent colloïdal a nettement démontré que les globules blancs interviennent pour une grande part dans l'absorption du collargol employé soit en frictions, soit en injections sous-cutanées ou intra-veineuses.

Arnozan et Montel (1900) (4) ont relevé de semblables phénomènes avec le salicylate de soude. Ils font une injection de ce sel à un animal, au bout de quelques heures la région inoculée fourmille de leucocytes. « Si on les examine ils ne présentent au premier abord rien de spécial, mais si on verse sur la préparation une goutte de solution très étendue de perchlorure de fer, on voit les globules blancs se parsemer de grains noirs, les composés salicylés qu'ils ont absorbés se transformant alors en composés salicylés ferriques. »

Quant aux médicaments insolubles, ils sont absorbés et solubilisés à l'intérieur des leucocytes. Le mercure et l'arsenic ont été l'objet des principales recherches.

(2) Stassano. — C. R. de l'Académie des Sciences de 1889-1899-1900. Absorption du mercure par les leucocytes.

(3) Carles. — Du rôle des leucocytes dans l'absorption et l'élimination des substances étrangères à l'organisme (p. 30), Thèse Médecine, Paris, 1904.

(4) Arnozan et Montel. — Congrès international de Médecine, Paris, 1900.

Montel dans sa thèse de Bordeaux (1900-1901), a observé l'absorption de l'iodoforme et du calomel. M. Collet (de Lyon) (5) a démontré que l'huile grise, injectée dans le sac lymphatique dorsal des grenouilles y est absorbée par les leucocytes. D'après lui ce seraient les mononucléaires et les polynucléaires qui interviennent et on les trouverait chargés de gouttelettes de mercure. Les lymphocytes et les hématies au contraire ne prendraient aucune part à cette absorption.

On peut donc conclure que les globules blancs sont les agents exclusifs de l'absorption et du transport dans la circulation des composés mercuriels.

Puis ce furent les travaux de Landerer (1) sur le traitement de la tuberculose et la cicatrisation des processus tuberculeux par les injections intra-veineuses de baume de Pérou et de cinnamate de soude. Il se servit de cette propriété spéciale pour faire porter ce médicament aux points lésés, croyant trouver ainsi un remède précieux dans la tuberculose.

Enfin citons les recherches très intéressantes de Lortat-Jacob (2) sur l'absorption de l'iode et des composés iodés.

Par des injections dans le péritoine ou sous la peau il put constater que les leucocytes se chargeaient de l'absorption de l'iode. Aussitôt après l'injection dans le péritoine de liqueur de Gram, on peut constater que certains

(5) Absorption de mercure métallique par les leucocytes. (Soc. de Méd. de Lyon, mai 1903 et C. R., *Lyon Médical*, 4 juin 1903).

(1) Landerer. — Le traitement de la tuberculose (1899)..

(2) Lortat-Jacob. — L'iode et les moyens de défense de l'organisme. (Thèse de Paris, 1903-1904.)

leucocytes ont pris l'iode qui forme un croissant jaune à la périphérie de leur protoplasma. Bientôt cette coloration disparaît, dans le point correspondant au croissant iodé se montre une formation jaune, rocheuse, indiquant la modification de l'iode à l'intérieur du leucocyte.

On peut déceler l'iode dans le leucocyte par des réactions chimiques, avec une solution saturée de sublimé on obtient un précipité brun dans le leucocyte si celui-ci ne contient que de l'iode, un mélange de précipité, rouge brillant et rouge brun si le leucocyte a absorbé une solution iodo-iodurée.

Ces réactions ne peuvent plus être produites après un certain temps, ce qui semble indiquer une transformation plus complète et une assimilation de l'iode par le protoplasma leucocytaire.

Il ressort donc de ces faits que l'on peut retrouver dans les leucocytes les substances introduites dans l'organisme et que les modes de recherche doivent varier évidemment suivant la nature du corps absorbé. C'est ainsi que certaines substances peuvent être retrouvées par la réaction intra-leucocytaire, grâce à une propriété colorante que présente la réaction ; d'autres au contraire, doivent être recherchées par l'analyse chimique.

En outre, les travaux sur l'iode nous montrent que lorsque les médicaments sont simplement absorbés par une cellule, mais non assimilés, il est possible de les déceler à l'intérieur de la cellule par des réactifs simples (solution de sublimé ou emploi d'amidon), mais lorsqu'ils sont véritablement assimilés et incorporés à la molécule organique, il n'est plus possible de les déceler par ces réactifs et il faut alors détruire la molécule albuminoïde ou nu-

cléique pour les caractériser à son intérieur par des réactions chimiques plus complexes.

Cette étude légitime la méthode des injections sous-cutanées de sels insolubles en montrant que ceux-ci sont à la longue transformés en sels solubles par l'action des leucocytes. Elle explique les effets tardifs et prolongés de ces injections, la solubilisation étant tardive et progressive. Elle fait comprendre pourquoi les sels solubles agissent mieux en injection hypodermique qu'en ingestion ; pourquoi les sels insolubles sont rejetés sans être absorbés lorsqu'on les introduit par le tube digestif où les leucocytes sont rares, tandis qu'ils sont lentement absorbés quand on les a injectés sous la peau où ils provoquent un afflux abondant de leucocytes.

DEUXIÈME PARTIE

Rôle des leucocytes dans l'absorption des sels de fer

Ce sont les travaux de Kobert et de ses élèves de l'Université de Dorpat, Stendert et Schmal entre autres qui ont les premiers établi l'absorption et le transport des sels de fer par les leucocytes.

La longue série d'expériences qu'ils ont exécutées en injectant, par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, une solution de *saccharate* de fer du Dr Hornemann chez divers animaux (chiens, chats, rats, grenouilles) leur a fourni des résultats intéressants, auxquels ils ont donné l'interprétation suivante :

«Le fer parvenu dans le sang est arrêté surtout dans le foie et la rate. Dans la première période qui suit l'injection le fer est absorbé par les cellules du foie elles-mêmes ; plus tard, interviennent dans les capillaires du foie des leucocytes pour s'emparer du sel, de sorte que dans les stades ultérieurs les cellules du foie ne contiennent plus de fer révélablé par le ferrocyanure de potassium. Mais on ne peut déterminer, avec certitude, si tout le fer des leucocytes rencontrés dans les capillaires, doit d'abord passer par les cellules du foie.

Ce qu'il a de plus vraisemblable, c'est qu'une partie des leucocytes tire son fer des cellules du foie, tandis que l'autre partie, et peut-être la plus grande, se charge

de fer dans le sang et ne fait que séjourner un certain temps dans les capillaires du foie.

Dans les leucocytes, le fer se rencontre d'abord dans le protoplasma sous forme de petites granulations, le noyau n'en possédant pas ; plus tard le protoplasma n'en possède plus qu'à l'état de grande diffusion, et c'est dans le noyau que la masse principale réside (expérience sur la grenouille). Ce passage du fer du protoplasma au noyau doit être également admis pour le foie du chat.

Que deviennent ces leucocytes chargés de fer ? On ne saurait penser à une décomposition sur les lieux immédiats, ni à une transmission du fer au globule rouge, à moins que cette transmission ne se produise sous une forme non influencée par le ferrocyanure de K...

Ces possibilités exclues, il ne reste comme autre hypothèse que la migration des leucocytes chargés de fer — car il est manifeste que le fer quitte le foie. Cette migration peut se produire par deux voies : 1^o Par les canalicules biliaires dans les canaux biliaires et de là dans l'intestin (ce qui n'est pas le cas) ; 2^o par les capillaires de la veine sus-hépatique dans la grande circulation (sans prendre en considération la veine porte et la veine hépatique).

Pour cela, on peut admettre que les leucocytes quittent isolément et par intervalle la région de la veine porte pour se rendre dans la veine sus-hépatique. Quoi qu'il en soit, les globules blancs quittent le foie et se rendent dans les organes qui sont chargés d'éliminer le fer. Ils n'ont pu établir avec certitude si les globules blancs franchissent en entier la membrane propria pour passer entre les cellules épithéliales et de là dans la lumière de l'in-

testin, où ils céderaient leur fer et débarrasseraient ainsi l'organisme du poison.

D'autre part, peut-être que les leucocytes, remontant le cours de la lymphe, vont par ce système vasculaire du foie à l'intestin. Ainsi s'expliquerait le grand nombre de leucocytes chargés de fer contenus dans les ganglions lymphatiques mésentériques. Il est très séduisant d'admettre que les leucocytes chargés de fer, partant de la périphérie des lobules du foie quittent la voie circulatoire et se rassemblent dans les vaisseaux lymphatiques de là, ou bien ils passeraient dans le sang, ou bien, remontant le système des vaisseaux lymphatiques, émigraient jusqu'à l'intestin. »

Ces résultats montrent donc clairement le rôle important joué par les leucocytes dans le transport et l'élimination du fer. Les polynucléaires et les mononucléaires, qui sont des phagocytes, en seraient les vecteurs, tandis que les lymphocytes n'auraient aucun pouvoir.

Au cours de la même année (1894) M. Metchnikoff a vu aussi que le fer soluble introduit dans l'organisme par voie sanguine, péritonéale ou sous-cutanée, s'accumule dans certaines catégories de phagocytes, surtout les leucocytes, les cellules étoilées du foie et les macrophages de la pulpe splénique, où on le décèle au moyen du ferrocyanure de potassium. Les macrophages et les microphages sont remplis de fer, tandis que les lymphocytes, pas.

Jacques Carles s'est adressé à des sels de fer d'un usage courant en thérapeutique : au tartrate ferrico-potassique et à l'iodure ferreux, et il a cherché à établir la part des leucocytes au point de vue de leur absorption.

Il fait à une grenouille une injection intra-péritonéale de quelques gouttes d'une solution au 1/10^e de tartrate ferrico-potassique. Puis, au bout d'une heure et demie, il pratique une première prise. La gouttelette recueillie est aussitôt additionnée de ferrocyanure de potassium légèrement acidifiée par l'acide tartrique.

Il insiste sur ce point particulier. Si l'on fait agir le réactif en milieu alcalin, tel que le sang et la lymphe on n'obtient aucun résultat. C'est là une cause d'erreur des plus importantes et qui, pendant plusieurs semaines d'expériences, l'avait conduit à conclure que l'absorption des sels de fer ne se faisait pas par les leucocytes.

Les nombreux globules blancs qui dans le champ microscopique lui apparaissaient jusque-là absolument intacts, changent brusquement d'aspect sous l'influence du réactif.

Ils prennent une coloration vert d'eau foncé, presque bleue et ils se détachent vivement sur le fond de la préparation, où l'on voit seulement de loin en loin quelques amas bleuâtres informes, résultant de la précipitation par le ferrocyanure, de partie des sels de fer non encore absorbés.

Les hématies apparaissent avec un noyau fortement réfringent, mais aucune ne paraît colorée, c'est dire qu'elles ne contiennent pas, comme les leucocytes, des pacelles du sel injecté.

Chez le lapin, mêmes résultats. Au moyen d'injections sous-cutanées, il a pu observer que les globules blancs se comportent comme de véritables éponges à l'égard des sels de fer. Les hématies, au contraire, restent intactes.

Ces divers faits sont intéressants à relever : Les hématies, si riches en fer à l'état de combinaison organique, semblent donc étrangères à l'absorption de cette substance, et seuls les leucocytes interviennent. A son avis, c'est à eux qu'appartient le rôle de transformation qui rendra ce métal capable de se fixer sur les hématies ; à moins qu'ils ne se bornent à le transporter dans les organes où cette adaptation spéciale pourra se parachever.

Il n'a pu arriver à résoudre cette dernière question, mais le fait de l'absorption du tartrate ferrico-potassique tout aussi bien que de l'iodure ferreux par les leucocytes lui a paru des plus précis.

CHAPITRE II

DE L'ABSORPTION DU CITRATE DE FER APRÈS INJECTION DANS LE IÉRITOINE

I. But de nos expériences

Nous nous sommes proposés de vérifier l'absorption des sels de fer par les leucocytes et de rechercher à quelle catégorie d'éléments appartenait cette propriété.

Pour cela nous avons repris les expériences très intéressantes de Lorbat-Jacob sur l'iode et les composés iodés.

II. Choix du citrate de fer

Nous nous sommes adressés tout particulièrement au citrate de fer pour les raisons suivantes :

1° Ce sel, grâce à sa grande solubilité dans l'eau et son faible pouvoir toxique, est un des sels de fer le plus avantageusement employé en injections sous-cutanées. Il nous a donc paru intéressant de connaître par quel moyen la solution introduite sous la peau était transportée aux divers points de l'organisme ;

2° La couleur brune de la solution nous a permis de

suivre, sans artifice de coloration, le sort que subissait ce médicament ;

3° Nous aurions voulu multiplier les expériences avec d'autres sels de fer, mais le temps limité qui nous est accordé pour la terminaison de nos études ne nous a pas permis de mettre notre projet en exécution.

Charles (Jacques) a déjà observé, comme nous l'avons relaté en détail dans la deuxième partie de notre chapitre I, l'absorption du tartrate ferrico-potassique par les globules blancs.

III. Technique

Le cobaye, animal choisi pour nos expériences, est préparé de la façon suivante :

Injection péritonéale. — Sur la région déclive du flanc rasé, nous pénétrons dans le péritoine, en ponctionnant la paroi abdominale avec une pipette stérilisée effilée. Au bout de quelques minutes le liquide péritonéal produit par irritation afflue alors clair. Une partie de ce liquide est recueillie afin d'être examinée au microscope.

A ce moment l'injection de la solution de citrate de fer est poussée lentement. La pipette est enlevée. Au bout de dix minutes on la réintroduit et on retire à plusieurs reprises différentes une sérosité péritonéale de teinte légèrement rouillée. Ce liquide, examiné à l'immersion, nous permet d'observer les faits qui seront rapportés en détails dans notre expérience D.

Dans toutes nos expériences nous injectons une dose de citrate de fer assez faible, elle ne dépasse jamais

20 centigrammes. Quant à la solution, elle est préparée en dissolvant dans l'eau stérilisée le poids de citrate de fer nécessaire pour obtenir une solution de titre connu.

Coloration. — Pour obtenir les réactions intra-leucocytaires des sels de fer, nous avons fait agir sur la sérosité péritonéale du ferrocyanure de potassium (solution à 1/10^e), en milieu chlorhydrique. Nous devons faire remarquer que si cette dernière condition n'est pas remplie, nous n'obtenons pas le précipité bleu de Prusse donné par les sels ferriques en présence du ferrocyanure de potassium.

C'est d'ailleurs par le même procédé que les élèves de l'école Koberg de Dorpat ont décelé pour la première fois le fer (saccharate de fer) dans les leucocytes après phagocytose.

Disons de suite que nous avons examiné l'action des réactifs sur les leucocytes vivants normaux, non impressionnés par la solution de citrate de fer, et que nous n'avons jamais obtenu de modifications notables de ces éléments pouvant prêter à erreur.

Lorsqu'on emploie le ferrocyanure de potassium en milieu chlorhydrique, les leucocytes deviennent immobiles en même temps que s'accusent avec plus de netteté le noyau et les granulations.

Mais si à une sérosité péritonéale où les leucocytes ont pu englober du sel de fer, on ajoute sur la lamelle par capillarité une goutte de la solution de ferrocyanure de potassium et une goutte d'eau très légèrement acidulée par de l'acide chlorhydrique, on voit, dès que ce liquide est arrivé au contact des globules chargés de fer, la réac-

tion suivante se produire. Il se forme à l'intérieur d'une certaine catégorie de globules un précipité bleu de Prusse. On aperçoit donc dans le champ de la préparation, des globules, à peu près complètement bleus, sauf en un point périphérique qui apparaît gris et qui paraît correspondre au noyau.

On constate également que cette réaction est plus intense lorsqu'on opère sur de la sérosité prélevée vingt-quatre heures après l'injection de la solution.

En outre il est encore possible d'obtenir la réaction révélatrice de la présence du fer dans ces globules en faisant agir le réactif sur une préparation sèche faite avec le liquide examiné précédemment.

IV. Expériences

A) RÉACTIONS LEUCOCYTAIRES PROVOQUÉES PAR LA SOLUTION DANS LES SÈREUSES

Nous envisagerons en premier lieu, l'action de la solution de citrate de fer sur les sérosités, en étudiant les phénomènes qui se passent dans l'exsudat pendant la période consécutive à l'injection intra-péritonéale.

EXPÉRIENCE (A)

A 15 h. 40, nous faisons une prise de liquide péritonéal au cobaye par le procédé décrit précédemment. Le liquide obtenu est clair. Nous l'examinons directement à l'immersion et nous observons dans le champ de la préparation des lymphocytes en assez grand nombre, quelques globules rouges, mais très peu de grands leucocytes.

Aussitôt après cette opération nous injectons un demi-centimètre cube de la solution de citrate de fer ammoniacal à 1/10.

A 15 h. 50 nous faisons un nouveau prélèvement de liquide péritonéal, il n'est plus aussi clair que celui retiré avant l'injection, mais il présente la couleur rouge brun de la solution. Néanmoins il est encore limpide. A l'examen microscopique, nous constatons que le nombre des lymphocytes est encore assez grand, celui des globules rouges n'est pas changé, quant aux grands leucocytes ils sont toujours très peu nombreux.

16 h. 15 une opération analogue à la précédente nous permet de voir que les grands leucocytes sont beaucoup plus nombreux et ont pour caractère particulier d'être groupés en amas. En faisant varier le champ du microscope nous comptons un certain nombre d'amas constitués par le groupement de six à sept globules.

A 16 h. 50, c'est-à-dire environ une heure après l'introduction de la solution dans la séreuse, nous observons un tableau semblable au précédent : les grands leucocytes prédominent et sont animés de mouvements rapides.

Le lendemain, au bout de 24 heures, le liquide recueilli présente une hyperleuco-cytose très accusée, toujours due à une augmentation du nombre des grands leucocytes.

EXPÉRIENCE B

Nous prenons un cobaye pesant 480 gr. Nous examinons son liquide péritonéal avant d'avoir pratiqué l'injection de la solution. Nous découvrons dans une préparation faite avec le liquide un certain nombre de globules rouges et des lymphocytes mais très peu de grands leucocytes.

Ce résultat étant acquis nous faisons une injection de un demi-centimètre cube d'une solution au 1/5 ce qui correspond à 10 c. gr. de citrate de fer.

Dix minutes après, le liquide retiré a une couleur rouille et contient un plus grand nombre de leucocytes que celui de l'examen précédent. Ceux-ci présentent à leur intérieur de nombreuses vacuoles formant un croissant situé entre la périphérie et le noyau. Si nous mettons en présence une goutte de ce liquide et une goutte de ferro-cyanure de K chlorhydrique nous observons que ces grands éléments leucocytaires prennent une coloration bleue.

Quarante-cinq minutes après. — Macroscopiquement et microscopiquement le liquide recueilli diffère peu du précédent.

Les observations faites le lendemain, sur de la sérosité retirée environ 24 heures après l'introduction du liquide dans la cavité péritonéale nous donnent le résultat suivant : La coloration de cette sérosité est moins foncée que celle obtenue la veille et à l'examen microscopique nous comptons un grand nombre d'éléments leucocytaires qui sont principalement de deux sortes, les uns étant notablement plus grands que les autres.

Ceux qui possèdent une grande taille, ont pour caractère d'avoir leur noyau repoussé vers la périphérie, il est aperçu assez nettement sous la forme d'une masse brune. La partie

du protoplasma non occupée par le noyau est bourrée de granulations brunes entassées les unes sur les autres.

Les petits éléments ne présentent rien de particulier.

Cette expérience nous montre donc qu'une hyperleucocytose se produit au bout d'un temps très court, mais qu'elle est encore beaucoup plus accusée deux heures après. A ce moment leur pouvoir d'absorption est mis en lumière d'une façon très nette, car certains nous apparaissent colorés avec une intensité véritablement remarquable, tandis que le liquide où ils nagent est au contraire teinté à peine en brun pâle.

EXPERIENCE (C)

Le 12 juillet 1920 nous prenons un cobaye neuf de 480 gr. 15 heures. — Nous faisons une prise de liquide péritonéal. Nous obtenons un liquide clair dans lequel nous constatons à l'aide du microscope qu'il y a peu de leucocytes.

Ensuite nous injectons un cent. cub. d'une solution à 1/10 de citrate de fer, ce qui correspond à 10 c. g. de sel de fer.

17 heures. — Nous faisons une nouvelle ponction de la paroi abdominale. Nous retirons un liquide brun dans lequel les leucocytes paraissent plus nombreux que dans l'examen précédent.

17 h. 30. — Nouvelle prise de sérosité. Cette fois les leucocytes sont en très grand nombre. Ils sont groupés en amas et présentent à leur intérieur des vacuoles très nettes. Mais ce qui frappe surtout c'est la grande mobilité qu'ils possèdent. Elle est considérablement accrue, les uns sont animés de rapides mouvements browniens, les autres se déplacent avec une grande vitesse à travers la préparation.

13 juillet. — 15 heures. — C'est-à-dire 24 heures après l'injection de la solution :

La sérosité péritonéale a une couleur louche. A l'examen

nous observons un grand nombre d'éléments, à savoir : quelques globules rouges et lymphocytes, mais principalement des grands leucocytes groupés en amas de sept à huit. Ceux-ci présentent à leur intérieur des granulations noires assez grosses et quelques-uns d'entre eux offrent à leur intérieur une masse irrégulière brunâtre.

La réaction au ferro-cyanure de K est très nette et elle nous permet de remarquer que trois catégories de leucocytes ont absorbé du fer. Les uns de grande taille et d'autres d'une taille inférieure, présentent une réaction intense. Le noyau qui paraît régulier semble refoulé à la périphérie et tout le protoplasma est coloré en bleu de Prusse. La dernière catégorie semble avoir une action beaucoup moins puissante, mais néanmoins nous distinguons parfaitement dans leur intérieur une ou plusieurs petites granulations plus ou moins grosses qui sont bleues.

Ces trois catégories de cellules sans aucun doute ont absorbé du sel de fer.

Les lymphocytes et les globules rouges sont intacts.

La formule leucocytaire nous montre que le liquide en question contient peu de grands et moyens mononucléaires, mais principalement des polynucléaires

Ainsi donc, pour une solution de citrate de fer, la réaction leucocytaire consécutive à une injection est très marquée, mais ce stade d'hyperleucocytose ne se produit pas immédiatement après l'injection. Dans notre expérience A il n'est survenu qu'au bout de trente-cinq minutes, tandis que dans l'expérience C le nombre des leucocytes n'a commencé à augmenter d'une manière apparente qu'au bout de trois heures et demie, mais dans les deux cas la réaction s'est montrée très intense vingt-quatre heures après.

L'hyperleucocytose est la vraie réaction de défense, aidée de la phagocytose et des phénomènes chimiques cellulaires, elle est la garantie la plus sûre pour le main-

lien de l'équilibre organique, et c'est pendant ce stade que se produit l'absorption.

Quelles sont les formes qui dominent dans les deux phases leucocytaires décrites plus haut ?

La première phase, c'est-à-dire celle qui correspond au temps écoulé depuis l'injection jusqu'à l'apparition de l'augmentation appréciable des globules blancs, est caractérisée par la présence de petits lymphocytes à gros noyau, qui, comme on le sait, ne sont pas phagocytes.

La deuxième est surtout caractérisée par la présence de polynucléaires et de gros macrophages, et ce sont ces formes les plus phagocytes qui se chargent plus spécialement. Ce sont elles par conséquent qui apportent à l'organisme les éléments les plus utiles à sa défense.

Mais que devient le sel dont se sont chargés les leucocytes ? On peut se demander s'il est transformé par eux, s'il est transporté ensuite, sans subir de modifications dans d'autres organes riches en fer (foie, rate, moelle osseuse).

Nous avons commencé à rechercher si dans ces différents organes, ce sel était décelable un certain temps après l'injection intra-péritonéale. Les observations faites à ce sujet sont tout à fait insuffisantes, néanmoins nous les rapportons dans la dernière partie de ce chapitre.

B) ABSORPTION DU CITRATE DE FER

EXPÉRIENCE (D)

Le 29 mai, un cobaye neuf de 450 grammes est préparé de la façon suivante :

Sur la région déclive du flanc rasé, nous pénétrons dans le péritoine, en ponctionnant la paroi abdominale avec une pipette stérilisée effilée. Au bout de quelques minutes, le liquide péritonéal produit par irritation afflue alors clair. Une partie de ce liquide est recueillie afin d'être examinée au microscope.

Cet examen permet de constater que les globules blancs qui sont dans le champ sont clairs, les uns présentent des granulations réfringentes, mais il n'est pas possible d'apercevoir à leur intérieur des vacuoles. Ils sont animés de légers mouvements browniens et de translation. Quant aux globules rouges, dont la présence est due au passage de la pipette, à travers la paroi abdominale, ils nous apparaissent d'une couleur jaune d'or.

A ce moment une injection de solution de citrate de fer (1/2 cent. cube de solution à 1/10) est poussée lentement. La pipette est enlevée. Au bout de dix minutes on la réintroduit et on retire à plusieurs reprises différentes une sérosité péritonéale de teinte légèrement rouillée.

Le liquide examiné à l'immersion, montre à côté de quelques hématies jaune d'or un certain nombre de leucocytes. Les uns, petits, affectant le type de lymphocytes sont parfois uniformément teintés en jaune. Les autres, moyens, à granulations très réfringentes ont une coloration jaunâtre, mais uniforme. Enfin, une troisième espèce de leucocytes plus gros ont l'aspect suivant : tout d'abord ils sont animés de mouvements beaucoup plus rapides que normalement, il semble donc qu'ils aient été particulièrement impressionnés par le liquide étranger. D'autre part on distingue nettement dans leur protoplasma de petites vacuoles de couleur brune.

Le lendemain, environ 24 heures, après l'injection, on prélève de nouveau de la sérosité péritonéale. Elle est encore colorée, mais cette coloration est beaucoup plus claire que celle obtenue la veille.

A l'examen microscopique on observe la particularité suivante : Les grands leucocytes présentent dans leur protoplasma une masse granuleuse de couleur rouille. Elle est assez volumineuse, elle n'occupe pas tout le protoplasma, elle paraît être située entre le noyau et la périphérie du globule.

Nous retiendrons donc de ces expériences *in vivo* :

1° Que les formes leucocytaires déterminées présentent, après l'injection d'une solution de citrate de fer, une modification de leur protoplasma, laquelle devient beaucoup plus apparente au bout d'un certain temps.

2° Que les grands éléments leucocytaires qui présentent ces modifications ne les offrent que sur un point déterminé de leur protoplasma et que la région qui serait occupée par le noyau s'en est montrée dépourvue.

C) RÉACTIONS INTRA-LEUCOCYTAIRES DES SELS DE FER

Nous venons d'étudier l'absorption d'une solution de citrate de fer, qui se reconnaît par la coloration qu'elle donne dans l'intérieur du protoplasma ; nous allons maintenant, dans ce paragraphe, étudier, au moyen des réactions chimiques, l'absorption de ce sel par les leucocytes.

EXPERIENCE (E)

A un cobaye de 450 grammes, une injection de 1/2 centimètre cube de solution de citrate de fer au 1/10 est faite dans le péritoine ; dix minutes après, la sérosité est recueillie par capillarité.

Les lames de sérosité fraîche, non fixées, sont examinées. A ces préparations on ajoute, par capillarité, sur la lamelle, une goutte de ferro-cyanure de K chlorhydrique. Les courants liquidiens étant terminés, on examine la périphérie de la préparation. Dans plusieurs endroits on rencontre des leucocytes de grande taille et d'autres de taille moyenne, présentant dans tout leur protoplasma un précipité bleu de Prusse, ayant tous les caractères du précipité obtenu avec

le ferro-cyanure de K chlorhydrique en présence du citrate de fer examiné au microscope.

Les autres éléments de la préparation (globules blancs de petite taille et globules rouges) n'ont subi aucune modification.

Les lames sont laissées à plat sur le champ du microscope. Après une demi-heure, l'examen porte sur les mêmes points de la préparation. On constate qu'il n'y a pas de nouveaux éléments intéressés, mais que pour les autres la réaction a augmentée d'intensité.

Si on répète les diverses manœuvres ci-dessus indiquées avec de la sérosité recueillie 24 heures après l'injection, on remarque que la réaction se produit encore. Mais dans la préparation on rencontre peu d'amas de précipité bleu dûs à la réaction du fer, non encore phagocyté. Les globules qui contiennent la masse granuleuse se colorent les premiers et d'une façon plus intense que les autres.

C'est par le point occupé par cette masse que le précipité commence à apparaître pour englober très rapidement tout le reste du protoplasma.

Ces mêmes lames examinées de nouveau le lendemain permettent de constater que la réaction est devenue plus nette.

Examen de préparations sèches

Nous étalons sur une lame par le procédé habituel une goutte de la sérosité qui a été l'objet des examens précédents (celle-ci retirée 24 heures après l'injection de la solution). Après fixation par la chaleur, nous faisons agir pendant quelques minutes sur la préparation quelques gouttes de la solution de ferrocyanure de K chlorhydrique, nous lavons à l'eau, puis nous laissons sécher.

A l'examen microscopique nous constatons des globules rouges et des globules blancs avec les caractères suivants :

Les globules rouges apparaissent colorés en jaune doré.

Les petits leucocytes ne sont pas colorés.

Quant aux grands leucocytes, qui sont en assez grand nombre, ils apparaissent nettement avec la coloration bleu de Prusse.

Certains éléments présentent une coloration homogène intra-protoplasmique, tandis que d'autres possèdent seulement une ou plusieurs granulations bleues.

Cet aspect différent pourrait signifier que deux catégories de leucocytes se comportent différemment envers le sel de fer, mais il est plus séduisant de penser que les uns contiennent moins de fer que les autres parce qu'ils viennent d'arriver récemment dans la cavité péritonéale.

Détermination de la nature des leucocytes par les colorants habituels

Une préparation fixée, de sérosité colorée à l'hématéine éosine montre que les grands éléments, qui ont phagocyté la solution de fer correspondent à des mononucléaires et à des polynucléaires. Il y a lieu de noter que les polynucléaires sont de beaucoup plus nombreux.

En résumé ces diverses opérations nous permettent de conclure :

1° *Que les leucocytes prennent le citrate de fer et que cette substance peut être retrouvée dans le leucocyte dans un temps assez court après son absorption, grâce à la réaction du ferrocyanure de potassium chlorhydrique ;*

2° *Que cette réaction se produit encore et même d'une façon plus intense dans un temps assez long (vingt-quatre heures) après son absorption. Cette constatation signifierait que les transformations imposées aux solutions de citrate de fer à l'intérieur des leucocytes, si elles existent, sont lentes ;*

3° *Que ce sont les grands mononucléaires et les polynucléaires qui interviennent pour cette absorption. Ces résultats correspondent à ceux qui ont été obtenus par Kobert, Metchnikoff et Carles.*

D) TRANSPORT DU FER DANS LES ORGANES

EXPÉRIENCE (F)

Un cobaye ayant reçu une injection intra-péritonéale de 1 cent. cube de solution de citrate fer ammoniacal est sacrifié au bout de 24 heures. Nous faisons des préparations sèches avec les tissus des différents organes susceptibles d'être porteurs du médicament. Ces préparations, après avoir été traitées par le ferro-cyanure de K en présence d'eau légèrement acidulée par Hcl, sont séchées et examinées à l'immersion. Les résultats obtenus sont les suivants :

Sang : Rien de particulier.

Capsules surrénales : Rien d'intéressant également.

Foie : On observe au milieu des cellules hépatiques, certains éléments d'assez grande taille, de forme irrégulièrement sphérique, qui sont bourrés de granulations bleues. Certains de ces éléments paraissent avoir été déchiquetés par l'étalement et présentent intérieurement et extérieurement des granulations bleues.

Rate : Tableau analogue au précédent, les grandes cellules contenant du fer sont encore assez nombreuses.

Moëlle osseuse : Quelques rares éléments colorés.

Nous avons le regret de n'avoir pas eu le temps de vérifier les résultats ci-dessus par de plus nombreuses expériences. Cependant il semble bien que le fer phagocyté par les globules blancs est déposé dans certains organes (foie, rate, moëlle osseuse). Ces faits sont d'ailleurs en concordance avec ce qui a été noté par Kobert et Metchnikoff.

CHAPITRE III

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR L'ABSORPTION DU FER ET SON ACTION THÉRAPEUTIQUE

Le fer, comme on le sait, est le médicament quasi-spécifique des anémies et en particulier de la chlorose. On a discuté à perte de vue sur le mode d'action dans ces maladies, et l'on n'est même pas d'accord pour savoir comment il est absorbé. Cependant il nous semble que nos expériences, jointes à quelques autres données expérimentales, peuvent permettre de donner une interprétation de l'action du fer.

Ce médicament doit certainement avoir une action élective sur les globules blancs, en particulier sur les polynucléaires et sur le tissu myéloïde chargé de les fabriquer dans la rate et la moelle osseuse. Par l'intermédiaire des polynucléaires, il s'ajoute à cette action primordiale des actions de stimulation des organes hématopoïétiques, de stimulation de la fonction martiale du foie, et peut-être aussi une action accessoire sur certains organes chargés des modifications de la pression sanguine, comme les surrénales. Chacune de ces fonctions pourrait donner lieu à de nombreuses discussions ; nous ne ferons que les effleurer, voulant simplement montrer

l'action que peut avoir sur elles l'apport des globules blancs chargés de fer.

1° Action élective sur les polynucléaires. — Nos expériences ont montré que le citrate de fer en injection intra-péritonéale provoquait toujours un afflux abondant de globules blancs et plus particulièrement de polynucléaires. C'est également dans ces globules, de même que dans les mononucléaires, quoique en moindre quantité, que l'on retrouve les granulations de fer absorbées. Cette absorption se fait assez rapidement, mais se poursuit longtemps, puisqu'on en retrouve vingt-quatre heures après les injections. Il y a donc là une affinité spéciale que la seule question de chimiotaxie cellulaire ne peut suffire à expliquer.

Les expériences de Kunckel et de Hoffmann ont démontré que les globules blancs s'emparent du fer médicamenteux après son ingestion au moment de son passage dans le duodénum. C'est par eux qu'il est absorbé au niveau des villosités duodénales, transporté et réparti dans l'organisme.

Honigmann a démontré cliniquement que les préparations ferrugineuses étaient absorbées au niveau du duodénum chez une petite fille qui avait une fistule à la partie inférieure de l'iléon.

D'autre part Kobert et Chevallier ont montré que les polynucléaires devaient jouer un rôle dans l'élimination du fer, ce sont eux qui le transportaient au gros intestin.

Cette absorption et cette élimination par les mêmes agents cellulaires nous conduit à envisager pour le fer

(soit alimentaire, soit médicamenteux) le cycle suivant :

Il serait absorbé par les polynucléaires dans le duodénum, transporté par eux dans le foie, la rate et la moelle osseuse, où il serait transformé plus ou moins, et de là, après usage, il serait repris par les mêmes éléments pour être éliminé au niveau du gros intestin.

2° *Action sur les organes hématopoiétiques.* — Les globules blancs chargés des particules de fer absorbées vont les déposer en particulier dans les organes hématopoiétiques, dans la rate et la moelle osseuse, où les dosages de divers auteurs ont montré qu'il s'accumulait et où, comme on le sait, se fabriquent les polynucléaires et les globules rouges. Transporté dans la rate, Chevallier a montré que cet organe le transformait de façon à le rendre assimilable. Il est probable qu'il en est de même pour la moelle osseuse. Ceci pourrait être l'explication de l'action thérapeutique élective du fer dans la chlorose. Ce médicament est un agent de transport de l'oxygène. Les globules blancs qui en sont chargés vont constituer ainsi une véritable stimulation des organes formateurs de globules rouges. Celle-ci se traduit par une augmentation du nombre et de la résistance des hématies. Mais, en outre, le fer, a-t-on dit est un agent catalytique agissant sur les nucléoprotéides. On peut donc supposer que dans la chlorose les globules blancs chargés de fer suppléent à la fonction déficiente des globules rouges.

3° *Action sur la fonction martiale du foie.* — C'est par l'intermédiaire des globules blancs que doit se faire aussi la fonction martiale du foie chargé d'emmagasiner le fer. Dastre a montré que la fonction martiale du foie

consistait en un mécanisme d'oxydation lente où le fer sert de véhicule à l'oxygène. Le fer y est transporté par les globules blancs et s'y transforme en composés comparables aux composés ferreux et ferriques, tels que la ferrine hépatique de Dastre et Floresco.

4° *Action accessoire sur certains organes.* — Enfin on peut entrevoir pour le fer un rôle plus général. Par suite de l'augmentation des globules rouges qu'il provoque et de l'oxygénation plus grande du sang, il facilite le travail du cœur.

De même Palafer, dans sa thèse faite au laboratoire de thérapeutique de la Faculté de Médecine de Lyon, sous l'inspiration du docteur Bonnamour, a montré que le fer avait une action indiscutable sur les capsules surrénales, dont il modifie l'aspect histologique, et que ces modifications sont identiques à celles observées dans une glande en hyperfonctionnement. Ces observations sont à rapprocher de celles de Potrowski, qui a noté l'augmentation de pression au cours du traitement par la médication ferrugineuse.

En résumé les effets thérapeutiques du fer peuvent s'expliquer par la stimulation, par l'intermédiaire des polynucléaires, des organes hématopoiétiques. Il est logique de penser qu'il constitue, en tant qu'agent de polynucléose, un agent d'oxydation, et que, dans la pratique, l'administration du fer aide l'organisme à lutter contre le défaut d'oxydation.

Comme l'a dit Richaud, « en dernière analyse le fer apparaît comme l'agent intermédiaire nécessaire à toutes les combustions organiques ; soit que fer d'un organe

tel que le foie, il arrête au passage et suractive l'oxygène nécessaire aux combustions qui s'accomplissent au niveau même de l'organe ; soit que le fer de l'hémoglobine fixe, suractive et transporte au loin l'oxygène nécessaire à l'entretien des mille et mille petits foyers que sont nos cellules ».

Le fer thérapeutique est absorbé. Cete absorption est faite au niveau du duodéum par les polynucléaires qui sont chargés de le transporter dans le foie, la rate et la moelle osseuse, où il est transformé et utilisé.

Nous devons cependant rester sur la réserve pour expliquer sa valeur curative dans les anémies et la chlorose, dont la pathologie est encore très obscure. Nos connaissances biologiques et chimiques à ce sujet sont encore bien minimales et au point de vue physiologique nous ne pouvons faire que des hypothèses pour expliquer ces effets de la médication ferrugineuse.

CONCLUSIONS

I. — Le rôle important joué par les leucocytes dans l'absorption des médicaments est actuellement bien connu. Les recherches faites pour quelques sels de fer (saccharate de fer, tartrate ferrico-potassique et iodure ferreux) sont également en faveur de cette absorption.

II. — Les injections intra-péritonéales de citrate de fer sont parfaitement tolérées chez le cobaye.

La réaction leucocytaire qui succède à l'injection est très marquée. Il se produit une hyperleucocytose, par augmentation principalement des polynucléaires par l'intermédiaire desquels se fait l'absorption.

III. — Le fer peut être décelé dans les leucocytes. Après l'injection intra-péritonéale de la solution de citrate de fer, les grands leucocytes présentent une modification de leur protoplasma, laquelle devient beaucoup plus apparente au bout d'un certain temps. Ces grands éléments leucocytaires, n'offrent ces modifications que sur un point déterminé de leur protoplasma, la région occupée par le noyau s'en montre dépourvue.

IV. — Le citrate de fer peut être retrouvé dans le leucocyte dans un temps assez court après son absorption grâce à la réaction du ferro-cyanure de potassium en mi-

lieu chlorhydrique. Cette réaction se produit encore et même d'une façon plus intense vingt-quatre heures après son absorption. Cette constatation signifierait que les transformations imposées, aux solutions de citrate de fer à l'intérieur des leucocytes, si elles existent, sont lentes.

V. — Le fer médicamenteux est absorbé. Cette absorption se fait au niveau du duodénum, par les polynucléaires principalement. Ceux-ci sont chargés de le transporter dans le foie, la rate et la moëlle osseuse où il est transformé et utilisé.

L'élimination doit également être faite par les mêmes agents, qui reprenant le fer usagé dans les mêmes organes vont le déverser dans la lumière du gros intestin.

Vu :

Le Président de la thèse,
PIC.

Vu :

Le Doyen,
L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 2 Décembre 1920.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université
P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- Audain (Georges). — *Contribution à l'étude des infections. — Hématologie. — Pronostic. — Traitement. — La médication leucogène dans les maladies infectieuses et dans les infections d'ordre chirurgical.* (Paris, Thèse Médecine, 1916-1917).
- Barker (L. F.) — On the presence of iron in the granules of the eosinophiles leucocytes (John Hopkins. *Hosp. Bull.* Balt, 1894).
- Besredka. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899 :
Etude sur l'immunité vis-à-vis des composés arsénicaux :
1° Mémoire. — Du rôle des leucocytes dans l'intoxication par une combinaison sulfurée d'arsenic. — Travail du Laboratoire de M. Metchnikoff.
2° Mémoire. — Du rôle des leucocytes dans l'intoxication par un composé arsenical soluble.
3° Mémoire. — Du rôle des leucocytes dans l'immunisation contre l'acide arsenical soluble.
- Blake. — On the action of the salts of iron when introduced directly in the floor. (*Journal Anat. and Physiology*, 1868).
- Blarcy. — *Mercuriaux dans l'organisme.* (Thèse, Bordeaux, 1884).
- Bouillat. — *De l'emploi du fer et des métaux dans les anémies* (Thèse de Paris, 1901).
- Bruntz. — *Le leucocyte éliminateur en physiologie et en pathologie.* (Nancy, Thèse Méd., 1910-1911).

- Carles (Jacques). — *Rôle des leucocytes dans l'absorption et l'élimination des substances étrangères à l'organisme.* (Thèse, Paris, 1904.)
- Cassaët (E.) — *De l'absorption des corps solides* (1892).
- Castaigne. — Le leucocyte. *Journal Médical Français.* (Juin 1920).
- Chevallier. — *La rate, organe de l'assimilation du fer.* (Thèse de doctorat, décembre 1913).
- Chevallier. — Recherches sur l'élimination intestinale du fer (*Archives de Méd. et d'Anat. pathologique* n° 3, 1914.)
- Cuisinier. — *Contribution à l'étude du rôle des leucocytes dans l'absorption et le transport du mercure.* (Thèse de Médecine, Lyon, 1902-1903).
- Danilewsky. — Contribution à l'étude des phagocytes. (*Annales Pasteur*, 1890, p. 432).
- Dechambre. — *Dictionnaire Encyclopédique : Art. Fer.*
- Dujardin-Beaumetz. — *Bulletin de Thérapeutique* (1875 : Article sur l'abus du fer dans la thérapeutique).
- Dumont. — Le nucléinate de fer. *Presse Médicale*, 24 mai 1902).
- Fiquet. — Les sels ferreux sont de véritables oxydases. (*Presse Médicale*, 19 octobre 1901).
- François. — *Etude sur l'action de quelques anesthésiques et analgésiques sur l'activité leucocytaire.* (Paris, Thèse Médecine, 1909-1910).
- Gabritchewsky (G.). — Sur les propriétés chimiotactiques des leucocytes. (*Annales Inst. Pasteur*, 1890, p. 347).
- Gris. — *Gazette Médicale* 1846 : Sur la chlorose des végétaux et son traitement par le fer.
- Hendrix. — Du rôle physiologique et de l'action thérapeutique du Fer. (*Archives Médicales belges*, 1882).
De l'assimilation du fer inorganique et de son rôle dans le traitement de la chlorose. (*Semaine Médicale*, 1901).

- Héricourt et C. Richet — Modifications dans le nombre des leucocytes du sang, après injection de diverses substances. (*C. R. Société de Biologie*, Paris, 1893).
- Iscovesco. — Le leucocyte. Sa biologie générale. (*Archives générales de Médecine*, 29 mars 1904).
- Jolly (J.) — Recherches sur la valeur morphologique et la signification des différents types de globules blancs. (*Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, Paris, 1898).
- Kobert. — Arbeit der pharmacologie in Dorpath. (1893-1894).
- Krolunitsky (Georges). — Contribution à l'étude du rôle des leucocytes dans la digestion. (Paris, Thèse de Médecine 1913-1914).
- Labbé (Marcel). — Rôle des leucocytes dans l'assimilation et la répartition des médicaments dans l'organisme. (*Presse Médicale*, 17 octobre 1903).
- Labbé (Marcel) et Lortat-Jacob. — Absorption de l'iode et des composés iodés par les leucocytes. (*Société de Biologie*, 1902, 4 juillet).
- Lancelin. — Morphinisme et infections. Rôle des leucocytes. (Bordeaux, 1902, 1903.)
- Landerer. — Le traitement de la tuberculose et de la cicatrisation des processus tuberculeux. (Traduction en Français par Alquier, 1899).
- Lépine. — Sur l'absorption du fer et sur les injections sous-cutanées des sels de ce métal. (*Semaine Médicale*, 1897).
- Lombard. — Contribution à l'étude physiologique du leucocyte. (Thèse, Paris, 1901).
- Lortat-Jacob. — L'iode et les moyens de défense de l'organisme. (Thèse Médecine, Paris, 1903-1904).
- Metchnikoff. — *Annales de l'Institut Pasteur* (1894). Théorie de l'immunité.

Montel. — *Du rôle des leucocytes dans l'absorption de certains médicaments.* (Thèse Bordeaux, 1900-1901).

G. Palafer. — *Etude de l'action du fer sur les capsules sur-rénales.* (Thèse méd., Lyon, 1920.)

Portier. — *Du rôle des leucocytes dans l'intoxication arsenicale.* (Thèse, Paris, 1898).

Portier. — L'oxydase du sang des mammifères. Sa localisation dans les leucocytes. (*C. R. de la Société de Biologie*, Paris, 1898).

Richaud. — Article sur le fer. (*Paris Médical*, 9 octobre 1920).

Richet. — *Dictionnaire de Physiologie* : Article Fer.

Roudowska (Mlle). — *Contribution à l'étude des ferments leucocytaires. — Les oxydases et les protéases leucocytaires chez l'homme.* (Paris, Thèse Méd., 1913-1914).

Stassano. — Absorption du mercure par les leucocytes. (*C. R. Académie des Sciences*, 31 octobre 1898).

Trousseau et Pidoux. — *Traité de thérapeutique* (1852).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	5
CHAPITRE PREMIER. — Première partie : Rôle des leucocytes dans l'absorption et la répartition des médicaments dans l'organisme. — Deuxième partie : Rôle des leucocytes dans l'absorption des sels de fer	7
CHAPITRE II. — De l'absorption du citrate de fer après injection dans le péritoine. — But des expériences. — Choix du citrate de fer. — Technique expérimentale. — Expériences	19
CHAPITRE III. — Considérations générales sur l'absorption du fer et son action thérapeutique.....	33
CONCLUSIONS	39
BIBLIOGRAPHIE	44
